

論文内容要旨

論文題目

非定型的ヤヌスキナーゼ 3 (JAK3) -重症複合免疫不全症患者由来変異 JAK3 の機能解析

責任分野：免疫学分野

氏 名：李 君

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)はサイトカイン共通受容体 γ 鎖(γ c鎖)の遺伝子異常が病気の原因である。 γ c鎖はIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21の共通受容体として共有されている。従って、これらサイトカインの機能障害がT細胞、NK細胞の欠損、B細胞の機能不全というX-SCIDの病態を形成する。JAKファミリーチロシンキナーゼの1つJAK3は選択的に γ c鎖と結合し、受容体からの情報を伝達する。従ってJAK3の異常はX-SCIDとほぼ同じ病態を示す免疫不全症(JAK3-SCID)を起こす。

【目的】報告された1人のJAK3-SCID患者には、NK細胞と機能異常を伴ったCD4陽性T細胞が存在するなど、典型的なJAK3-SCIDではなかったが、その詳細な解析は行われていない。そこで我々は、この非定型的JAK3-SCIDの病態の原因解明のため、この患者の変異JAK3の機能解析を試みた。

【方法】患者のJAK3変異はJH3ドメイン内の1アミノ酸置換変異(JAK3E481G)とJH3、JH2ドメインに大きな欠失を持つもの(JAK3delaa482-596)の2種類である。JAK3E481GをJAK3欠損ヒトB細胞株(Raji)に発現させ細胞株を樹立した。発現細胞をIL-4やIL-7、IL-21で刺激し、STATの活性化を野生型JAK3発現細胞と比較しながら検討した。また、それぞれの変異体JAK3を各受容体系と共に293T細胞に一過性に発現させ、IL-2やIL-7、IL-15で刺激しSTATの活性化を解析した。

【結果】野生型JAK3発現RajiではIL-4、IL-7、IL-21刺激により、それぞれSTAT6、STAT5、STAT3の活性化が認められたが、JAK3E481GではIL-7によるSTAT5の活性化が障害されたものの、IL-4とIL-21の情報は伝達されることが判明した。また、293Tを用いた実験では、JAK3E481GによるIL-7の情報伝達は極めて減弱していたが、IL-2およびIL-15によるSTAT5の活性化はよく保存されていた。また、JAK3delaa482-596にIL-7情報伝達能力は全くないことが分かった。




【結論】JAK3変異のうち、JAK3delaa482-596には機能がないと考えられた。一方JAK3E481GはIL-7情報伝達能力が障害されていたが、IL-2、IL-4、IL-15、IL-21の情報伝達能力は保たれていた。JAK3E481Gを介してIL-15の情報が伝達されたことが、患者のNK細胞を発生、分化させた原因と考えられる。また、不完全なIL-7情報の伝達が機能障害を伴うT細胞を分化させたのではないと思われる。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 李 君

論文 題目： 非定型的ヤヌスキナーゼ3 (JAK3) -重症複合免疫不全症患者由来
変異 JAK3 の機能解析

審査 委員： 主査 後藤 薫, 
副査 山崎 光徳 
副査 宇野 正 (正) 

審査終了日：平成21年1月27日

論 文 審 査 結 果 要 旨

X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)は、インターロイキン(IL)2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21のサイトカイン共通受容体である γ 鎖(γc)の遺伝子異常に起因する伴性劣性の免疫不全症で、T細胞およびNK細胞の欠損、B細胞の機能不全という病態(TB⁺NK⁻ SCID)を呈する。 γc はJAKファミリーチロシンキナーゼの1つJAK3と選択的に結合し情報を伝達することから、JAK3の異常はX-SCIDとほぼ同じ病態(TB⁺NK⁻ SCID)を示す常染色体劣性遺伝の疾患(JAK3-SCID)を引き起こす。しかし以前報告された1人のJAK3-SCID患者では、NK細胞と機能異常を伴ったCD4陽性T細胞が相当数存在しており、そのB細胞株ではIL-2刺激によりSTAT5の活性化が認められることから、典型的なJAK3-SCIDとは異なることが示唆されていたが、その詳細な解析は不明であった。

本研究において李氏は、この非定型的JAK3-SCIDの病態の原因解明のため、この患者の持つ2つのJAK3変異、すなわちJH3ドメイン内の1アミノ酸変異(JAK3E481G)およびJH3、JH2ドメインに大きな欠失を持つ変異(JAK3delaa482-596)を、JAK3欠損ヒトB細胞株(Raji細胞)あるいはJAK3非発現293T細胞に発現させ、サイトカイン刺激によるSTATの活性化を検討し、以下の結果を得た。

- 1) JAK3E481G発現Raji細胞ではIL-7によるSTAT5の活性化が障害されたものの、IL-4とIL-21の情報は伝達された。
- 2) 293T細胞を用いた実験では、JAK3E481GによるIL-7の情報伝達は極めて減弱していたが、IL-2およびIL-15によるSTAT5の活性化はよく保存されていた。
- 3) JAK3delaa482-596にはIL-7情報伝達能力は全く認められなかった。

以上の結果から李氏は、この患者が持つJAK3変異のうち、JAK3delaa482-596には機能がなく、一方JAK3E481GではIL-7情報伝達能力が大きく減弱していたものの、IL-2、IL-4、IL-15、IL-21の情報伝達能は保持されていることを明らかにし、この患者ではJAK3E481Gを介してIL-15の情報が伝達されていたので、NK細胞を発生、分化させたのではないかと考察した。本研究は、JAK3-SCIDの病態解明に大きく寄与すると考えられるので、学位審査委員会は本研究が博士(医学)の授与に値するものと判定した。